

однократном введении данные ПАВ обладают разнонаправленными эффектами на гликолиз в печени – этанол его дозозависимо ингибирует.

Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация, алкогольный и морфиновый абстинентный синдром характеризуются однотипным изменением функционирования гликолиза и ПФП в мышечной ткани с временными особенностями проявлений данного эффекта. При острой интоксикации действия этих ПАВ противоположны – этанол дозозависимо ингибирует гликолиз.

Общим патогенетическим звеном действия алкоголя и морфина являются однонаправленные изменения гормонального статуса (инсулин, тиреоидные гормоны). При различных формах алкогольной интоксикации уровень инсулина в крови снижается. Содержание тиреоидных гормонов (T_3 , T_4) повышается при острой, но снижается при хронической алкогольной интоксикации.

Таким образом, полученные результаты позволяют нам выдвинуть концепцию метаболической идентичности алкогольной и морфиновой интоксикации, что расширяет понимание биологических механизмов формирования алкоголизма и наркоманий. Обосновывается доминантная роль нарушений функционирования дофаминергической системы в таламической области и стволе головного мозга, а также метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре в патогенезе алкогольной и морфиновой интоксикации. Эти результаты являются теоретическим обоснованием для разработки методов эффективной диагностики лечения болезней зависимости от ПАВ.

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ СТРИАТУМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич В. В., Веницкая А. Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Стриатум (полосатое тело) является областью базальных ганглиев, которая участвует в осуществлении различных поведенческих реакций при формировании наркотической зависимости. В дорсальном стриатуме обнаружены дофаминергические и глутаматергические нейроны, различные типы

ГАМК-ергических и холинергических интернейронов [4]. Для изучения метаболических последствий опиной (морфиновой) интоксикации используются различные экспериментальные модели на животных, в зависимости от целей, поставленных исследователем [1, 2]. В литературе описаны два экспериментальных режима морфиновой интоксикации, которые относятся к хроническому (continuous) и прерывистому (intermittent) введению наркотика [2]. Разные режимы введения морфина отличаются разной степенью развития толерантности к поведенческим эффектам морфиновой интоксикации, а также различиями в изменениях показателей дофаминергической и опиоидной систем ЦНС [3].

Целью исследования явилось изучение воздействия прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) различной длительности на содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме головного мозга крыс.

Методы исследования. Была разработана модель ПМИ, основанная на циклическом, внутрибрюшном введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида крысам в увеличивающихся дозах от 30 до 40 мг/кг, согласно схеме «4 суток морфин + 3 суток отмена морфина». В группе «ПМИ – 7 суток» использовали 1 цикл введения наркотика, в группе «ПМИ – 14 суток» – 2 цикла, в группе «ПМИ – 21 сутки» – 3 цикла ПМИ, в группе «ПМИ – 28 сутки» – 4 цикла ПМИ. Контрольная группа была сформирована из животных, которым внутрибрюшинно, 2 раза в сутки, вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения физиологического раствора, как в группах ПМИ. Забой крыс проводился на 4-е сутки после последней инъекции морфина или физиологического раствора, были выделены отделы головного мозга, в т.ч. – стриатум. Определение уровней свободных аминокислот проводили в хлорнокислых экстрактах отделов мозга методом обращенно-фазной хроматографии.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным чередование эпизодов введения морфина и его отмены оказало воздействие на уровни пулы свободных аминокислот в исследуемом отделе мозга, выраженность которых зависела от количества циклов введения морфина (таблица).

Согласно результатам проведенных исследований, введение морфина на протяжении 4-х суток с последующим 3-х дневным периодом без наркотика (2-я группа) не оказало существенного

воздействия на уровни нейромедиаторных аминокислот в исследуемом отделе мозга крыс (таблица).

Таблица – Содержание нейромедиаторных аминокислот (в нмоль/г ткани; n=8) в стриатуме головного мозга крыс при разных режимах прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) ($m \pm SD$)

Показатели	Экспериментальные группы				
	Контроль	№2 ПМИ- 7 суток	№3 ПМИ- 14 суток	№4 ПМИ- 21 сутки	№5 ПМИ- 28 суток
Аспартат	1729 \pm 49	1905 \pm 82	2381 \pm 122*#	1918 \pm 35	2278 \pm 164*#
Глутамат	8846 \pm 114	8511 \pm 330	9009 \pm 169	8620 \pm 224	9135 \pm 510
ГАМК	1895 \pm 170	1914 \pm 132	1532 \pm 45	2108 \pm 326	1878 \pm 159
Глицин	389 \pm 9	411 \pm 35	395 \pm 21	388 \pm 25	426 \pm 24
Возбуждающие аминокислоты	10575 \pm 127	10416 \pm 382	11390 \pm 241#	10538 \pm 229	11413 \pm 649
Тормозные аминокислоты	9180 \pm 383	8836 \pm 311	7145 \pm 273*#	8419 \pm 356	8590 \pm 428
Возбуждающие/ тормозные аминокислоты	1,16 \pm 0,05	1,19 \pm 0,08	1,61 \pm 0,07*#	1,27 \pm 0,07	1,34 \pm 0,09
Сумма свободных аминокислот	26502 \pm 490	26242 \pm 639	24728 \pm 431*	25258 \pm 393	27200 \pm 1105

* $p < 0,05$ – достоверные различия между контрольной и опытными группами;

$p < 0,05$ – достоверные различия при сравнении значений показателей во 3-й и 4-й группах со 2-й группой.

Увеличение количества циклов введения наркотика в 3-й, 4-й и 5-й группах животных условно моделирует ситуацию с приемом опиатов в человеческой популяции, когда периоды приема наркотиков могут перемежаться с периодами его отмены [1]. Наиболее выраженные сдвиги в уровнях нейромедиаторных аминокислот в стриатуме произошли на 15-е сутки после начала эксперимента при применении 2-х циклов ПМИ (3-я группа). Здесь отмечено достоверное увеличение в стриатуме содержания аспартата как по отношению к контролю, так и 2-й группы. Одновременно

произошло снижение пула тормозных аминокислот, несмотря на отсутствие сдвигов в концентрациях отдельно ГАМК и глицина. Достоверное увеличение пула возбуждающих аминокислот и снижение – пула тормозных аминокислот сопровождалось ростом соотношения «возбуждающие/ тормозные аминокислоты» и снижением общей суммы аминокислот (таблица). Одним из объяснений этого феномена может быть нарушение морфином транспорта аминокислот из депо других органов в головной мозг, что было доказано, в частности, для транспортера возбуждающих аминокислот [4].

Увеличение длительности ПМИ до 21 и 28 суток оказало менее выраженное воздействие на уровни аминокислот – нейромедиаторов возбуждения и торможения в стриатуме. В 4-й группе не было отмечено статистически значимых изменений концентраций исследуемых аминокислот. На 29-е сутки ПМИ в 5-й группе достоверно выросло содержание только аспартата при отсутствии изменений остальных показателей.

Выводы.

1. Введение морфина в прерывистом режиме вызывает дисбаланс в концентрациях аминокислот – нейромедиаторов возбуждения и торможения в стриатуме головного мозга крыс, выраженность которого определяется режимом моделирования ПМИ.

2. Метаболические эффекты ПМИ-14 суток проявляются в накоплении возбуждающих аминокислот на фоне снижения концентраций тормозных и уменьшения суммарного пула свободных аминокислот. Это может свидетельствовать об активации процессов возбуждения в стриатуме при этом режиме ПМИ на фоне возможного нарушения транспорта аминокислот в головной мозг из депо других органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние прерывистой морфиновой интоксикации на состояние пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга // В. В. Лелевич, [и др.] // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 252-258.
2. Joffe, M. E. Biological substrates of addiction / M. E. Joffe, C. A. Grueter, B. A. Grueter // Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 151-171.
3. Morphine induces redox-based changes in global DNA methylation and

retrotransposon transcription by inhibition of excitatory amino acid transporter type 3-mediated cysteine uptake / M. Trivedi, [et al.] // Mol Pharmacol. – 2014. – Vol. 85, N 5. – P. 747-757.

4. Tepper, J. M. GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons / J. M. Tepper, C. R. Lee // Prog Brain Res. - 2007. – Vol. 160. – P. 189-208.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ НАЧАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ГЛИКОЛИЗА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич С. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место [2]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной «орган-мишень». Помимо того что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз и энергетический обмен в организме [1]. Установление нарушений данного обмена при действии этанола позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Цель. Исследовать активность гексокиназы и глюкокиназы в печени крыс при острой и хронической алкогольной интоксикации, а также в динамике алкогольного абстинентного синдрома.

Методы исследования. В эксперименте по моделированию острой алкогольной интоксикации было использовано 32 белых беспородных крыс-самцов, массой 180-220 г. Перед декапитацией все животные 12 часов содержались без пищи при свободном доступе к воде. Особям первой экспериментальной группы (контроль) внутрижелудочно вводили 1 мл физиологического раствора NaCl, второй – 25% раствор этанола в дозе 1 г/кг, третьей – раствор этанола в дозе 2,5 г/кг и четвертой – раствор этанола в количестве 5 г/кг массы тела. Декапитацию производили через 1 час после введения этанола и физиологического раствора.